



OLGU SUNUMU

ANJİOTENSİN II RESEPTÖR ANTAGONİSTİ (VALSARTAN) KULLANIMINA BAĞLI ANJİÖDEM

Dr. Ömer AYDIN, Dr. Berna YAYLA, Dr. Ferhat MOLA
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Baş Boyun Cerrahisi, Kocaeli, Türkiye

ÖZET

Anjiödem, genellikle dil, ağız tabanı, dudaklar, larenks ve yüzde ortaya çıkan, subkutanöz veya submukozal ödeme bağlı şişliklerle kendini gösterir. Anjiödem, ender görülmekle beraber hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine bağlı ortaya çıkan anjiödem uzun zamandan beri bilinmektedir. Son yıllarda, ACE inhibitörlerinin öksürük ve anjiödem gibi yan etkilerini önlemek amacıyla, antihipertansif tedavide yeni bir seçenek olan anjiotensin II reseptör (AT2) antagonistleri kullanılmaya başlanmıştır. AT2 reseptör antagonistlerine bağlı anjiödem çok nadir olarak görülebilmektedir. Valsartan kullanımına bağlı anjiödem gelişen 45 yaşında bir bayan hasta, literatür verileri gözden geçirilerek sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Anjiödem, anjiotensin II reseptör antagonistleri, valsartan

ANGIOEDEMA ASSOCIATED WITH USE of ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER (VALSARTAN)

SUMMARY

Angioedema presents with swelling related to subcutaneous or submucosal edema and usually occurs in tongue, base of the mouth, lips, larynx and face. Angioedema is a rare entity, it can be a potentially life-threatening condition. Angioedema due to angiotensin converting enzyme inhibitors has been known for a long time. In recent years, angiotensin II receptor antagonists has become a new class of antihypertensives to eliminate cough and angioedema associated with ACE inhibitors. AT2 reseptör antagonist-induced angioedema may occur in extremely rare. A 45 year-old female, in whom has developed angioedema due to valsartan, is presented by reviewing literature reports.

Keywords: Angioedema, anjiotensin II reseptör blockers, valsartan

GİRİŞ

Anjiödem genellikle dil, ağız tabanı, dudaklar, larenks ve yüzde ortaya çıkan, subkutanöz veya submukozal ödem şeklinde kendini gösteren klinik bir tablodur. Ender görülmekle beraber hayatı tehdit edici boyuta ulaşabilir. C1 esteraz inhibitör eksikliği, travma, besin ve ilaç allerjisi (aspirin, penisilin, propanolol v.b.) gibi tetikleyici faktörler anjiödemden neden olabilirler.¹⁻⁴

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerine bağlı ortaya çıkan anjiödem uzun zamandan beri bilinmektedir. Son yıllarda ACE inhibitörlerinin öksürük ve anjiödem gibi yan etkilerini önlemek amacıyla antihipertansif tedavide yeni bir seçenek olan anjiotensin II reseptör (AT2) antagonistleri kullanılmaya başlanmıştır. ACE inhibitörlerinin ACE'ni inhibe ederek serum bradikinin seviyesini arttırdığı ve artan serum bradikinin seviyesinin anjiödemden neden olduğu düşünülmektedir.

Ancak AT2 reseptör antagonistlerinin kullanımına bağlı gelişen anjiödemden mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. AT2 reseptör antagonistlerinin neden olduğu anjiödem oldukça nadirdir.

Valsartan (Co-Diovan®) kullanımına bağlı anjiödem gelişen bir olgu literatür verileri gözden geçirilerek sunulmuştur.

OLGU SUNUSU

46 yaşında bayan hasta solunum sıkıntısı, ses kısıklığı, boğaz ağrısı ve yutma güçlüğü şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın hipertansiyon nedeniyle 1 yıldır günde tek doz 80 mg. valsartan (Co-Diovan®) kullandığı saptandı. İlaç allerjisi ve ailesel atopi öyküsü yoktu. Fizik muayenede submental bölgede, dilin sol yarısında, ağız tabanında ödem saptandı. Fleksibl endoskopik muayenede dil kökünde, epiglottun larengeal yüzünde, sol ariepiglottik plikada ve sol aritenoidde ileri derecede ödem gözlemlendi. Anjiödem ön tanısı ile kliniğimize yatırıldı ve valsartan tedavisi sonlandırıldı. Hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerinde patoloji saptanmadı. C1 esteraz inhibitör seviyesi normaldi. Antihipertansif tedavisine amlodipin 10 mg/gün ve metoprolol 50 mg/gün ile devam edildi. Hastaya buhar uygulaması, feniramin 50 mg ve

İletişim kurulacak yazar: Dr. Ömer Aydın, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Baş Boyun Cerrahisi, Kocaeli, Türkiye, E-mail: dromeraydin@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 09 Haziran 2004, revizyon isteme tarihi : 21 Ağustos 2004, yayın için kabul edilme tarihi: 23 Ağustos 2004



metilprednisolon 100 mg. günde tek doz intravenöz tedavi başlandı. İki gün sonra şikayetleri ve klinik bulguları tam olarak düzeldi.

TARTIŞMA

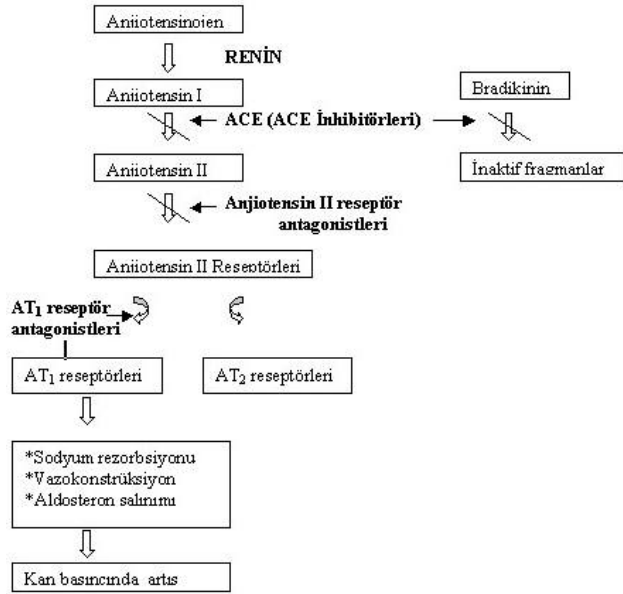
Anjiödem genellikle dil, ağız tabanı, dudaklar, larenks ve yüzde ortaya çıkan, akut inflamasyon ve şişlikler ile karakterize hipersensitivite reaksiyonu olup nadiren gözlenir; bununla birlikte hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilir.¹ Gastrointestinal sistem etkilenirse şiddetli bulantı ve kusma ortaya çıkabilir. Solunum sistemi tutulursa hava yolu obstrüksiyonuna ve ölüme neden olabilir.¹⁻⁴

anjiotensin II'ye dönüşümünü önlemektedir. Ayrıca ACE inhibitörleri bradikininin inaktif kininojene dönüşümünü sağlayan kinaz II'yi inhibe etmektedir (Şekil 1). Artan bradikinin seviyesi prostoglandin E2 sentezinde artışa, vazodilatasyona ve vasküler permeabilitede artışa neden olmaktadır. Böylece bradikinin seviyesinde artış ve kuvvetli bir vazokonstrüktör olan anjiotensin II oluşumunun engellenmesi ile ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkileri ortaya çıkmaktadır. Lokal ve sistemik olarak artan bradikinin seviyelerinin lokal vazodilatör etkisinin ve vasküler permeabilitedeki artışın anjiödem ve öksürüğe neden olduğu düşünülmektedir.⁴

Ayrıca kalıtsal C1 esterez inhibitör eksikliğinde, idiopatik anjiödemde ve antihistaminik kullanımına bağlı gelişen anjiödemde de akut atak sırasında bradikinin seviyelerinin arttığı gözlenmiştir.⁶

Son yıllarda, ACE inhibitörlerinin neden olduğu lokal ve sistemik bradikinin seviyesindeki artışına bağlı öksürük ve anjiödem gibi yan etkileri nedeniyle AT2 reseptör antagonistleri antihipertansif tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Anjiotensin II' in AT1 ve AT2 olmak üzere iki ayrı reseptörü vardır. AT1 kuvvetli vazokonstrüktör etkiye sahip olan reseptördür. AT2 reseptör antagonistleri direkt AT1 reseptörünü selektif olarak bloke etmektedir. Böylece ACE'nin fonksiyonu devam etmekte ve hem lokal hem de sistemik bradikinin seviyeleri artmamaktadır. AT2 reseptörü ise AT1 reseptörünün blokajı sırasında vazodilatasyonu, kan basıncının düşmesini ve kardiyovasküler sistem üzerinde anjiotensin II'nin trofik etkisini azaltarak yararlı olmaktadır.² ACE inhibitörlerinde anjiödem için önemli bir faktör olarak gösterilen bradikinin seviyesinin AT2 reseptör antagonistlerinde yükselmemesi dikkat çekmektedir. AT2 reseptör antagonistlerinin anjiödem oluşumundaki bu yan etkisi çok iyi bilinmemektedir.³

Literatür verileri gözden geçirildiğinde AT2 reseptör antagonistleri (losartan^{2-4,7-11,15}, valsartan^{2,12,13}, Telmisartan¹⁴, Candesartan⁵) kullanımına bağlı anjiödem gelişen olgu sunumları rapor edilmiştir. Hastaların çoğunluğunu orta yaş grubundaki kadınlar oluşturmaktadır. Hastaların bir kısmında ACE inhibitörlerine bağlı anjiödem gelişimi nedeniyle AT2 reseptör antagonisti başlanmıştır. Olguların çoğunluğunu ilk kullanıma giren ve sık reçete edilen losartan kullanımına bağlı gelişen anjiödem oluşturmaktadır.^{2-4,6-10} Olgumuz bir senedir valsartan kullanılmaktaydı ve daha önce ACE inhibitör kullanım öyküsü yoktu.



Şekil 1. Renin-anjiotensin sistemini gösteren fizyolojik ve farmakolojik mekanizmalar

Anjiödem, kalıtsal ya da edinsel olabilir. Kalıtsal anjiödem, kompleman kaskadının ilk basamaklarının inhibitörleri olan kompleman 1-esteraz (C1-E1) inhibitör proteinlerinin eksikliği ya da disfonksiyonu ile ilişkilidir. Edinsel anjiödem, lenfoproliferatif hastalığın bir sonucu olarak ya da C1-E1 proteinleri ile birleşen otoantikörlerin varlığında ortaya çıkabilir. Ayrıca aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve ACE inhibitörleri gibi ilaçların kullanılması ile ilişkili olabilir. Siklooksijenaz inhibisyonu, mast hücre degranülasyonu ve vazodilatasyon ile sonuçlanarak anjiödemde yol açtığı düşünülmektedir.⁵

ACE inhibitörleri anjiödem vakalarında %25-38 tetikleyici faktör olarak gösterilmiştir.⁴ Kan basıncının düzenlenmesinde etkili olan hormon anjiotensinojendir. Anjiotensinojen kinin yolu ile anjiotensin I'e ve daha sonra ACE ile anjiotensin II'ye dönüşmektedir. ACE inhibitörleri ACE'nin fonksiyonunu engelleyerek anjiotensin I'in



Anjiödem tedavisine başlangıçta tetikleyici ilacın sonlandırılmasıyla başlanır. Bunu takiben parenteral antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi, buhar uygulaması gerekli olgularda adrenalin başlanmalıdır.⁴ Anjiödem, uygun tedavi sonrası 24 ile 48 saat sonra tamamen gerilemektedir. Hava pasajında ileri derecede obstrüksiyon gelişen hastalarda acil entübasyon ya da trakeotomi endikasyonu gerekebilir.⁴ Olgumuzda, valsartan kullanımı sonlandırıldı. İntravenöz kortikosteroid ve antihistaminik tedavisinden 24 saat sonra anjiödem gerilediği gözlemlendi. Acil entübasyon veya trakeotomi ihtiyacı gerekmedi.

Günümüzde, ACE inhibitörleri kullanımına bağlı anjiödem sıklığı %0,1-0,2 oranında bildirilmiştir.⁵ ACE inhibitörlerine bağlı gelişen öksürük ve anjiödem yan etkilerini önlemek amacıyla AT2 reseptör antagonisti kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Ancak AT2 reseptör antagonistlerinin kullanımına bağlı olarak anjiödem gelişimi nadir olarak gözlenmektedir. Hızlı ve etkili tedavi hayati önem taşımaktadır. AT2 reseptör antagonistlerinin kullanımına bağlı anjiödem gelişen olguların birçoğunun anamnezinde ACE inhibitörü kullanımına bağlı anjiödem geliştiği rapor edilmiştir.² Çapraz reaktivite riski nedeniyle ACE inhibitörüne bağlı anjiödem gelişen hastalarda AT2 reseptör antagonistlerinin kullanımı, anjiödem açısından güvenli olmayabilir.^{2,5}

AT2 reseptör antagonistlerine bağlı anjiödem nadir görülmesine rağmen, bu olasılık akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Satkiene D, Kavoliuniene A, Petrauskiene I, Sirvyte R: Tongue angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor (diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Medicina (Kaunas)* 2003;39(6):570-73. (PMID: 12829880)
2. Howes LG, Tran D : Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema?. *Drug safety* 2002: 25 (2); 73-76. (PMID: 11888349)
3. Ruppecht R, Vente C, Grafé A, Fuchs T: Angioedema due to losartan. *Allergy[Allergy]* 1999: 54(1); 81-2. (PMID: 10195365)
4. Chiu AG, Krowiak EJ, Deeb ZE: Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists: challenging our knowledge of angioedema and its etiology. *Laryngoscope* 2001: 111;1729-31. (PMID: 11801934)
5. Lo KS: Angioedema associated with candersartan. *Pharmacotherapy* 2002: 22(9); 1176-79. (PMID: 12222554)
6. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A: Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Intern. Immunophar.* 2003: 3(3); 311-17. (PMID: 12639808)
7. Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA: Anjiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy* 2002: 22(9); 1173-75. (PMID: 12222553)
8. Rivera JO: Losartan-induced angioedema. *Ann. Pharmacother.* 1999: 33(9); 933-35. (PMID: 10492493)
9. Cha YJ, pearson VE: Angioedema due to losartan. *Ann. Pharmacother.* 1999: 33(9); 936-38. (PMID: 10492494)
10. van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J: Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Archiv. Int. Medicin* 1998: 158(18); 2063-65. (PMID: 9778207)
11. Acker CG, Greenberg A : Anjiödem induced by the angiotensin II blocker losartan. *N Engl J Med* 1995: 333 ; 1572. (PMID: 7477189)
12. Irons BK, Kumar A: Valsartan-induced angioedema. *Ann. Pharmac.* 2003: 37(7-8); 1024-27. (PMID: 12841812)
13. Alonso M, Ortega D, Alcalde J, Gonzalo F: Angioedema due to valsartan. *Allergy[Allergy]* 2003: 58(4); 367. (PMID: 12708991)
14. Borazan A, Ustün H, Yılmaz A: Angioedema induced by angiotensin II blocker telmisartan. *Allergy[Allergy]* 2003: 58(5); 454. (PMID: 12752339)
15. Sharma PK, Yium JJ: Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonist losartan. *Southern Medical Journal* 1997 : 90 (5); 552. (PMID: 9160080)Redline